

* NOTICES *

JPO and NCIP I are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.*** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The aquosity solution said whose matter it is the aquosity solution containing the oily matter of at least 1 chosen from the ester and the triglyceride of the Pori unsaturated fatty acid and a salt, and the Pori unsaturated fatty acid, and is the gestalt of the inclusion complex in gamma-cyclodextrin.

[Claim 2] The aquosity solution according to claim 1 with which said oily matter is chosen from an arachidonic acid (AA), eicosapentaenoic acid (EPA), docosa-hexaenoic acid (DHA), and these triglycerides.

[Claim 3] The aquosity solution according to claim 1 with which said matter contains fish oil including some kinds of oily matter.

[Claim 4] a) The preparation approach of the aquosity solution according to claim 1 which includes the process which separates the precipitate complex of gamma-cyclodextrin and oily matter from the process which adds the oily matter which is going to make the process dissolved in water, and said solution which obtained by ba solubilize gamma-cyclodextrin, and the supernatant also containing the complex of which c dissolution was done.

[Claim 5] The approach according to claim 4 of subsequently to an aquosity solution including further the process which dries at least 1 of the complex obtained in Process c, and the process which returns said desiccation complex.

[Claim 6] The food constituent which contains the aquosity solution of a publication in claim 1 thru/or any 1 term of 3.

[Claim 7] The cosmetics constituent which contains the aquosity solution of a publication in claim 1 thru/or any 1 term of 3.

[Claim 8] The medicine manufacture constituent which contains the aquosity solution of a publication in claim 1 thru/or any 1 term of 3.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

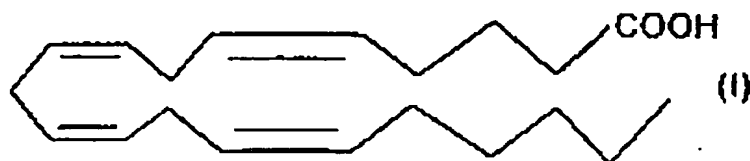
TECHNICAL FIELD

[Field of the Invention]

This invention relates to the solubilization and stabilization by inclusion into gamma-cyclodextrin. [with the Pori unsaturated fatty acid for obtaining the water-soluble pharmaceutical preparation which may be introduced into medicine manufacture, food, or a cosmetics constituent, and a corresponding salt, ester and a triglyceride]

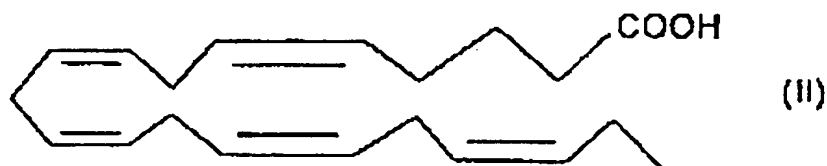
[0002] The Pori unsaturated fatty acid, such as an arachidonic acid or eicosa tetraenoic acid (AA), eicosapentaenoic acid (EPA), and docosa-hexaenoic acid (DHA), is the long-chain Pori unsaturated fatty acid of n-3 sequence. These are mainly contained also in marine products, i.e., predetermined micro algae, in fish oil again. These are obtained according to hydrolysis-esterification of a triglyceride. These acids and corresponding triglycerides agree at a bottom ceremony.

[0003] [Formula 1]



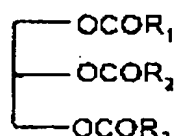
Arachidonic acid (AA)

[0004] [Formula 2]



Eicosapentaenoic acid (EPA)

[0005] [Formula 3]



Docosa-hexaenoic acid (DHA)

[0006] Triglyceride: R1, R2, and R3 express the hydrocarbon group of fatty acids, such as EPA, DHA, and others.

The Pori unsaturated fatty acid (AGPI) of these n-3 sequences shows a very interesting property in prevention of predetermined inflammation venereal disease physical science (psoriasis, arthritis) and a cardiovascular disorder.

[0007] the heart blood vessel death rate of these fatty acids is received -- probably -- ** -- the first epidemiology research which shows existence of useful effectiveness goes back to the observation given to the Greenland Eskimo. In this population that almost consumes only the marine mammals and fishes, AGPI n-3 [about 14g] are taken in every day, and the death by the cardiovascular disorder is rare. The relation between the consumption level (and strengthening of AGPI n-3 (fortiori)) of a fish and the incidence rate of a cardiovascular disorder was discovered in research with the still clearer hope even in Japan.

[0008] :1 which gives that useful effectiveness by mediating AGPI n-3 in two level -- these -- TORIGURISHIDERIDE (triglyceridemia) -- decreasing (the cholesteremia not carrying out) --; from which this reduction is essentially obtained by composition with a low-density lipoprotein and its component

2) These control platelet aggregation, coagulation, and an inflammation phenomenon by acting on composition of many molecules (thromboxanes, prostacyclins, leukotrienes, PAF, a fibrinogen, PDGF, cytokine, ...).

[0009] It seems that it is that recommendation of consumption of a fish is discreet about restricting the death rate of the heart about all population.

AGPI offers other remarkable advantages in the level of the skin and nerve structure between perinatal period development again.

The thickness of the increase of : and water permeability in which change actually appears on the occasion of lack of AGPI in epidermis, superfluous growth (problem of the keratinization) of - cell, and - layer and increase of a number, - eczema, a stimulus, erythema ...

[0010] Nutritionally, although a perinatal period deepening stage is equivalent to the activity phase for including long-chain AGPI(s) (22:6 n- first 3; i.e., the carbon atom of 22, the ethylene nature partial saturation of 6, on n-3 carbon) in the structure lipid of a central nervous system, it is peculiar to AGPI food intake at the equivalent also to the phase of susceptibility, then the point to say. About the human brain, this period that grows quickly is crossed even to 2 years old of an embryo life period from the last three months. Every 2g per day of a newborn infant's brains increases between the first years mainly for a myelination phenomenon. This is inevitably accompanied by AGPI food intake being qualitatively [quantitatively and] appropriate.

[0011] In the industrialized country, since average consumption of these fatty acids is the amount of low (200 to 400 mg/day), the food in the condition that many entrepreneurs strengthened these fatty acids by adding fish oil (a pan, margarine, mayonnaise) becomes a however clear thing, or it is beginning to inquire.

[0012] however, the thing for which a fatty acid long-chain [these] is introduced into food or a cosmetics constituent -- the insolubility to the water of these fatty acids, and ** -- since better, it is difficult because of ***** and lack of stability.

[0013] The latter is actually susceptibility at heat and light. These are unstable and oxidize easily.

[0014]

[Translation done.]

* NOTICES *

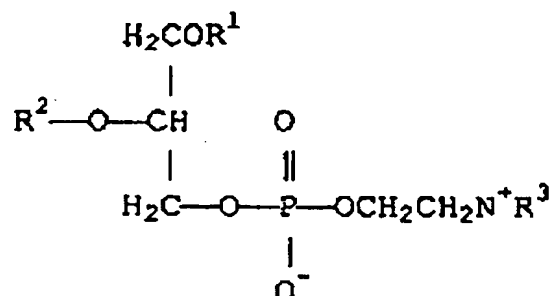
JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

PRIOR ART

[Description of the Prior Art]

In order to cancel these difficulty, reference FR-A -2547829 [1] offers the stable constituent containing the composite of unsaturated fatty acid and the stabilization organic compound equivalent to a bottom type.



[Formula 4]

the inside of a formula, and R1 and R2 -- fatty-acid residue -- one side -- R3 -- H -- 3 or (CH3) 3 are expressed, respectively. The role to which you may add to this constituent, and cyclodextrin also reduces powerfully a specific unpleasant odor and specific unpleasant bitterness to said Pori unsaturated fatty acid compound, and makes this constituent what has a good taste to the taste is played.

[0015] Inclusion of the Pori unsaturated fatty acid, for example, inclusion of EPA to gamma-cyclodextrin, is suggested to reference FR-A -2550445 [2]. For this purpose, both compounds are mixed under existence of water little as a slurry, and the powder containing inclusion-compound gamma-cyclodextrin-EPA is obtained as a result.

[0016] Obtaining the product which contains the oily matter containing gamma-cyclodextrin, and EPA or DHA in reference FR-A -0470450 [3] by precipitate from a solution is indicated.

[0017]

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP I are not responsible for any
damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

TECHNICAL PROBLEM

[Problem(s) to be Solved by the Invention]

It has the fault that any [these] technique produces the solid product which is not suitable for installation to all medicine manufacture, food, or a cosmetics constituent.

[0018]

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

MEANS

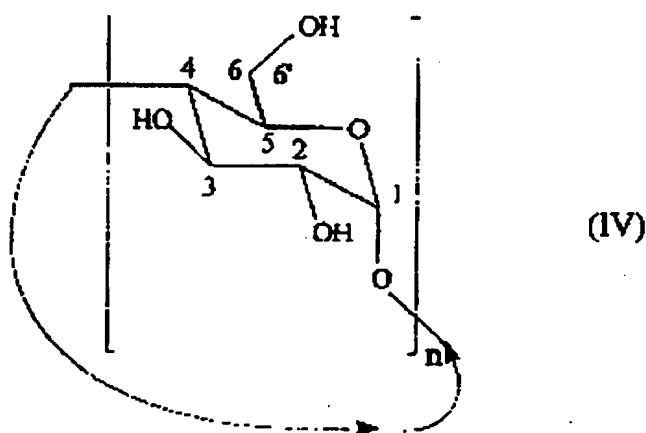
[Means for Solving the Problem]

Aiming at the pharmaceutical preparation of the gestalt of the aqueous solution which contains the oily matter of at least 1 in the state of the dissolution with which especially this invention belongs to the group of the Pori unsaturated fatty acid, and its derivative (a salt, ester, and triglyceride), these are suitable for such installation.

[0019] Moreover, this invention is an aqueous solution containing the oily matter of at least 1 chosen from the ester and the triglyceride of the Pori unsaturated fatty acid and a salt, and the Pori unsaturated fatty acid, and aims at the aqueous solution with which said matter exists as inclusion complex in gamma-cyclodextrin.

[0020] natural cyclodextrin by way of precaution -- alpha- it is the cyclic oligosaccharide including D-glucopyranosyl unit combined in 1 and 4. gamma-cyclodextrin is natural cyclodextrin including D-glucopyranosyl unit of 8.

[0021] This is equivalent to a bottom type and is $n = 8$.



[Formula 5]

[0022] The oily matter used in this invention may be the thing of the miscellaneous origin various type, and these may be guided from a fish or vegetation.

[0023] The above-mentioned Pori unsaturated fatty acid AA, EPA, and DHA is advantageously used especially as a triglyceride. The mixture of 1 or several sorts of these acids, and other saturation or unsaturated fatty acid, for example, fish oil, may be used.

[0024] In this case, in said solution, the latter contains fish oil including several sorts of oily matter.

Especially fish oil is sardine oil or ****. Such an oil contains the unsaturated fatty acid which has the ethylene nature partial saturation of 1 thru/or 6, and the fatty acid which does not have ethylene nature partial saturation in a list.

[0025] The purpose of this invention is the approach of preparing an aqueous solution which contains the oily matter of at least 1 chosen from the ester and the triglyceride of the Pori unsaturated fatty acid and a salt, and the Pori unsaturated fatty acid again.

[0026] According to this invention, it is used in order that gamma-cyclodextrin may solubilize these matter, and the following processes are included in this approach.

a) The process which separates the precipitate complex of gamma-cyclodextrin and oily matter from the process which adds the oily matter which is going to make the process dissolved in water, and said solution which obtained by ba solubilize gamma-cyclodextrin, and the supernatant also containing the complex of which c dissolution was done.

[0027] In this way, the aquosity solution of oily matter can be obtained directly.

[0028] Precipitate composites are collected, and it may be made to dry and they may be returned to an aquosity solution after that again. Moreover, it collects, and it may be made to dry and the composite obtained in the supernatant may be returned to an aquosity solution after that.

[0029] Moreover, subsequently to an aquosity solution, this approach may also include further returning a recovery process and the desiccation process of the composite of at least 1 obtained in Process c, and the dried aforementioned composite.

[0030] [Embodiment of the Invention]

It is made to dissolve in water by using l. in gamma-cyclodextrin /of the amount which reaches the saturation of a solution, i.e., 230g, first, in order to enforce an above-mentioned approach, agitating gamma-cyclodextrin.

[0031] In the following process b, oily matter is added in an amount which is equivalent to a little superfluous amount to the amount of gamma-cyclodextrin required in order to form an equimolar composite. These are agitated further.

[0032] Centrifugal separation is made to separate the supernatant of precipitate in Process c. When it is operated using superfluous oily matter, before performing separation according this excessive amount to centrifugal separation, it removes first.

[0033] When drying the obtained composite subsequently, the dehydration processing or "ZEODORESHON" which uses freeze drying or a zeolite may perform the latter.

[0034] The following problems are solved by inclusion of the above-mentioned oily matter to the inside of gamma-cyclodextrin.

- Polymerization-izing of the Pori unsaturated fatty acid and - cis- **** are transition of a transformer double bond, and - peroxidation.

[0035] The aquosity pharmaceutical preparation containing a fatty acid is obtained by controlling the problem relevant to the oxidation ability and its instability, and decreasing powerfully by this invention, by making gamma-cyclodextrin include the Pori unsaturated fatty acid or its triglyceride, a salt, and/or ester.

[0036] Such aquosity pharmaceutical preparation can be used in order to include these Pori unsaturated fatty acid and/or the triglyceride of those, a salt, and ester in a food constituent and a cosmetics constituent.

[0037] Moreover, although this invention aims at the medicine manufacture and food which contain further the aquosity solution containing the oily matter of at least 1 chosen from the ester and the triglyceride of the Pori unsaturated fatty acid and a salt, and the Pori unsaturated fatty acid, or a cosmetics constituent, said matter exists as inclusion complex in gamma-cyclodextrin here.

[0038] This invention will be better understood, if an attached drawing is referred to as the detailed explanation and the un-restrictive example which are given for the following detailed explanation are read and.

[0039]

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

EXAMPLE

[Example]

The following examples show solubilization of the fish oil which used gamma-cyclodextrin. Although 9.9931g gamma-cyclodextrin and 87ml water were thrown in in the container and the solution of gamma-cyclodextrin 114.86 g/l was obtained, this is substantially equivalent to the one half of the maximum solubility (200 g/l) of gamma-cyclodextrin. This mixture was agitated on the platform rotated by 300rpm until gamma-cyclodextrin dissolved completely (it attains in several minutes).

[0040] Subsequently, 10ml non-refined fish oil (reference SO 30, at least 30% of omega-3 acid content) was added, and fixed churning was continued in 300 rp/m on the rotation platform for 24 hours. White precipitate generated, it was stood still at the pars basilaris ossis occipitalis of said container, and oily suspension was observed on a middle opalescence aquosity phase and a middle front face. Oily suspension was removed, 1,000 rp/m and the centrifugal separation for 15 minutes separated the aqueous phase of precipitate, and this was twice repeated at the room temperature. After freezing a supernatant (aqueous phase) and precipitate in liquid nitrogen, they were made to freeze-dry separately.

[0041] BRUKER DRX 500 after distributing the product made to freeze-dry in 298K in a pile-ized pyridine The spectrometer was used in 500.13MHz and it examined according to proton nuclear magnetic resonance (1 H-NMR).

[0042] Drawing 1 shows 1H nuclear-magnetic-resonance spectrum of said precipitate. Existence (it displays as TGL among drawing) of the signal which is equivalent to the triglyceride of the fish oil origin without room to suspect was shown by by comparing this spectrum with a gamma-cyclodextrin independent thing.

[0043] 1 H-NMR spectrum obtained using the supernatant was the same as that of the thing of drawing 1 .

The amount of the triglyceride contained in a supernatant was fully abundant, and the amount contained in precipitate was much more remarkable.

[0044] Subsequently, solubilization of a freeze-drying composite was examined by returning these into a water solution. For this purpose, in order to dissolve a 0.0846g freeze-drying composite, the water of a complement was added. The latter is 47.08ml and the opalescence solution whose composite concentration is 1.79 g/l by this produced it.

[0045] In the case of beta-cyclodextrin, it is specified that the composite generated on the same conditions has the solubility (0.65 g/l) of a third.

[0046] Since this may limit the amount of the aquosity solution of the added composite to a very low value, it is very interesting because of the use in food or a cosmetics constituent.

[0047] The composite of a supernatant and the composite of sediment confirmed whether to have been that all are the inclusion composites of the triglyceride in gamma-cyclodextrin here.

[0048] Although the freeze-drying composite obtained from the freeze-drying composite and sediment which were obtained from the supernatant for this purpose was dissolved in the dimethylformamide (DMF) of the minimum volume, thereby, said composite denaturalized by making it dissociate from the kind of those both sides included. After taking out the lump of a 1g composite, the volume of DMF required in order to dissolve the whole was 4ml. Although the

about 60ml ether was added to each sample so that the triglyceride contained might serve as fusibility, cyclodextrin precipitated immediately, without fusibility becoming.

[0049] In order to isolate the organic phase containing the precipitating triglyceride of gamma-cyclodextrin appropriately, 1,000rpm performed centrifugal separation for 10 minutes at the room temperature. The collected liquid part was moved to the decantation funnel. Water washed this 4 times continuously and a small amount of gamma-cyclodextrin which may have remained in the organic phase was extracted. This phase was dried by Na₂SO₄, and the flask was closed. The sample was filtered about 1 hour after using the sintering matter in the vacuum for which it is provided by the water aspirator, and the extract organic solvent (ether) was removed using the rotation evaporator after that.

[0050] The fractions of the triglyceride included in gamma-cyclodextrin were collected in this way. The obtained fluid was presenting the oily modality. The mass of the collected triglyceride was 0.2164g about 1g of composites guided from 0.1178g and precipitate about 1g of composites guided from the supernatant.

[0051] In order that any deterioration in air might avoid a sample in advance of the analysis (the characteristic fatty-acid profile was thereby obtained) by the gas chromatography, it stored under the argon ambient atmosphere.

[0052] The obtained result was expressed as a percentage of the identified fatty acid, and was summarized in the following tables.

[0053] [Table 1]

Table 1

脂肪酸	上澄み液からの オイル	沈降物からの オイル
12:0	0.2	0.2
14:0	8.7	8.7
14:1	0.3	0.3
15:0	0.5	0.5
16:0	18.0	17.6
16:1 n-9	0.2	0.3
16:1 n-7	9.8	9.9
17:0 iso	0.4	0.4
17:0	0.4	0.5
18:0	3.8	3.7
18:1 n-9	11.4	11.4
18:1 n-7	3.2	3.2
18:2 n-6	1.5	1.5
19:0	0.4	0.4
18:3 n-6	0.3	0.3
18:3 n-3	0.6	0.6
18:4 n-3	2.2	2.2
20:1 n-9	0.8	0.8
20:4 n-6 (AA)	1.1	1.1
22:0	0.9	0.9
20:5 n-3 EPA	21.1	20.9
22:4 n-3	0.8	0.8
24:0	0.4	0.4
22:5 n-3	2.6	2.6
22:6 n-3 (DHA)	10.6	10.8
飽和酸合計	33.7	33.3
モノ-不飽和	25.7	25.9
ポリ-不飽和	40.8	40.8

[0054] Subsequently in this table, the fatty acid is recognized by that carbon atomic number with the number of the ethylene nature partial saturation from the location of the first partial saturation in a chain. Therefore, EPA is equivalent to 20:n-3.

[0055] Having the fatty acid composition as the oil of the precipitate origin with the same oil of the supernatant origin by the result obtained from the table is shown. This is actually the proof of the composite of some [a dissolution condition] being found out in a supernatant.

[0056] (Bibliography)

[1]: FR-A -2547829 [2]:FR-A -2550445 [3]:FR-A -0470452 -- [Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] Drawing 1 is the spectrum obtained according to proton nuclear magnetic resonance about the gamma-cyclodextrin-fish oil composite which precipitated in the example.

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号
特表2002-539138
(P2002-539138A)

(43)公表日 平成14年11月19日(2002.11.19)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 31/202		A 6 1 K 31/202	4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	A 4 C 0 7 6
			Z 4 C 0 8 3
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	C 4 C 2 0 6
9/08		9/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2000-604072(P2000-604072)
(86)(22)出願日 平成12年3月7日(2000.3.7)
(85)翻訳文提出日 平成13年8月31日(2001.8.31)
(86)国際出願番号 P C T / F R 0 0 / 0 0 5 6 0
(87)国際公開番号 W O 0 0 / 5 3 6 3 7
(87)国際公開日 平成12年9月14日(2000.9.14)
(31)優先権主張番号 9 9 / 0 2 8 8 1
(32)優先日 平成11年3月9日(1999.3.9)
(33)優先権主張国 フランス (F R)
(81)指定国 E P (A T, B E, C H, C Y, D E, D K, E S, F I, F R, G B, G R, I E, I T, L U, M C, N L, P T, S E), C A, J P, N O; U S

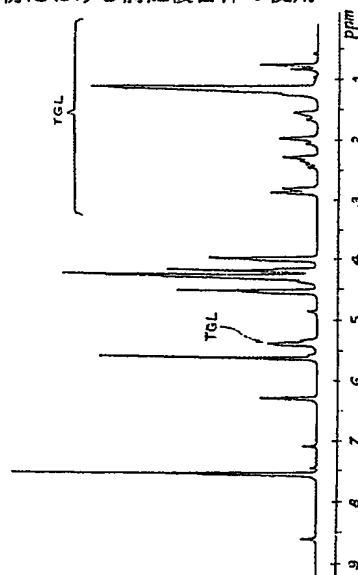
(71)出願人 コミツサリア タ レネルジー アトミー
ク
フランス国パリ, リュ ドウ ラ フェデ
ラシオン, 31-33
(71)出願人 シー・オイル
フランス・F-50100・シェルブール・ア
ヴニユ・ルイ・ルミエール・4/6
(72)発明者 フローレンス・ドジェダイニ・ピラル
フランス・F-91150・エタンブ・リュ・
デュ・バ・デ・フィエフ・21
(74)代理人 弁理士 志賀 正武 (外7名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 γ -シクロデキストリンを用いて包含複合体を形成することによる、ポリ不飽和脂肪酸及びその誘導体の可溶化、及び製薬、化粧品、または食品組成物における前記複合体の使用

(57)【要約】

本発明の目的は、ポリ不飽和脂肪酸及び塩、ポリ不飽和脂肪酸のエステル及びトリグリセリドから選択される、少なくとも一の油性物質を含む水性溶液であって、前記物質が、 γ -シクロデキストリン中の包含複合体の形態の水性溶液である。前記油性物質は、アラキドン酸 (A A)、エイコサペンタエン酸 (E P A)、ドコサヘキサエン酸 (D H A)、及びこれらのトリグリセリドから、並びに魚油から選択されるとよい。本発明はまた、ポリ不飽和脂肪酸及び塩、ポリ不飽和脂肪酸のエステル及びトリグリセリドから選択される、少なくとも一の油性物質を含む水性溶液を含む、製薬、食品、または化粧品組成物を目的とする。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ポリ不飽和脂肪酸及び塩、ポリ不飽和脂肪酸のエステル及びトリグリセリドから選択される、少なくとも一の油性物質を含む水性溶液であって、前記物質が、 γ -シクロデキストリン中の包含複合体の形態である、水性溶液。

【請求項 2】 前記油性物質が、アラキドン酸（AA）、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、及びこれらのトリグリセリドから選択される、請求項 1 に記載の水性溶液。

【請求項 3】 数種類の油性物質を含み、前記物質が魚油を含む、請求項 1 に記載の水性溶液。

【請求項 4】 a) γ -シクロデキストリンを水に溶解させる工程、
b) a) で得た前記溶液に、可溶化させようとする油性物質を添加する工程、及び、
c) 溶解した複合体をも含む上澄み液から、 γ -シクロデキストリンと油性物質との沈殿複合体を分離する工程、
を含む請求項 1 に記載の水性溶液の調製方法。

【請求項 5】 工程 c) において得られた複合体の少なくとも一を乾燥させる工程、次いで、前記乾燥複合体を水性溶液に戻す工程を更に含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】 請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の水性溶液を含む食品組成物。

【請求項 7】 請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の水性溶液を含む化粧品組成物。

【請求項 8】 請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の水性溶液を含む製薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

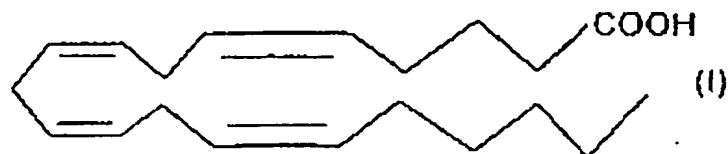
本発明は、製薬、食品、または化粧品組成物に導入しても良い水溶性製剤を得るための、ポリ不飽和脂肪酸と、対応する塩、エステル、及びトリグリセリドとの、 γ -シクロデキストリン中への包含による可溶化及び安定化に関する。

【0002】

アラキドン酸またはエイコサテトラエン酸（AA）、エイコサペンタエン酸（EPA）、及びドコサヘキサエン酸（DHA）等のポリ不飽和脂肪酸は、 $n-3$ 系列の長鎖のポリ不飽和脂肪酸である。これらは海産物中に、すなわち、主として魚油中に、また所定のミクロ藻類中にも含まれている。これらは、トリグリセリドの加水分解—エステル化によって得られる。これらの酸及び対応するトリグリセリドは、下式に合致する。

【0003】

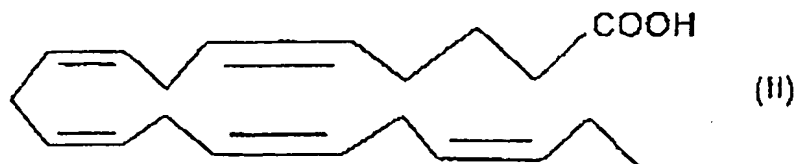
【化1】



アラキドン酸（AA）

【0004】

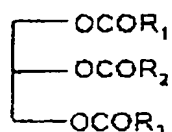
【化2】



エイコサペンタエン酸 (EPA)

【0005】

【化3】



ドコサヘキサエン酸 (DHA)

【0006】

トリグリセリド： R_1 、 R_2 、 R_3 は、EPA、DHA、その他等の脂肪酸の炭化水素基を表す。

これらの $n-3$ 系列のポリ不飽和脂肪酸 (AGPI) は、所定の炎症性病理学 (乾癬、関節炎) 及び心臓血管疾患の予防において、非常に興味深い特性を示す。

【0007】

これら脂肪酸の、心臓血管死亡率に対する、おそらくは有用な効果の存在を示す、最初の疫学研究は、グリーンランドエスキモーに行われた観察にさかのぼる。

。ほとんど海産ほ乳類及び魚類のみを消費するこの母集団においては、約14gのAGPI $n-3$ が毎日摂取され、心臓血管疾患による死は希である。魚の消費レベル（及びAGPI $n-3$ の強化（fortiori））と心臓血管疾患の発生率との間の関係は、日本でも、さらに確かな見込みのある研究において発見された。

【0008】

AGPI $n-3$ は、二つのレベルにおいて仲介することによってその有用な効果を与える：

- 1) これらは、トリグリシデリデミア（triglyceridemia）を低減する（コレステリン血症はしない）が、この減少は、本質的に、低密度リポタンパク質とその構成要素との合成によって得られる；
- 2) これらは、多数の分子（トロンボキサン類、プロスタサイクリン類、ロイコトリエン類、PAF、フィブリノーゲン、PDGF、サイトカイン類、...）の合成に作用することにより、血小板凝集、凝固、及び炎症現象を抑制する。

【0009】

全人口について心臓の死亡率を制限することに関して、魚の消費の推奨が分別あることのようなのである。

AGPIはまた、周産期発達の際に、皮膚及び神経構造のレベルにおいて、他の著しい利点を提供する。

実際に、表皮におけるAGPIの欠乏に際して、変化が現れる：

- ・水透過性の増大、
- ・細胞の過剰増殖（角質生成の問題）、
- ・層の厚さ及び数の増大、
- ・湿疹、刺激、紅斑...

【0010】

栄養的には、周産期発達期は、中枢神経系の構造脂質に長鎖のAGPI類（22:6 $n-3$ ；すなわち22の炭素原子、6のエチレン性不飽和、第一番目が $n-3$ 炭素上）を組み込むための最も活性な相に相当するが、AGPI食品摂取に対して最も感受性の相にも相当するという点で独特である。ヒトの脳について

は、この迅速に成長する期間は、胎児生活期間の最後の3ヶ月から2歳にまで渡っている。最初の年の間、新生児の脳は、主として髄鞘形成現象のために一日当たり2gずつ増量する。これは、AGPI食品摂取が、量的及び質的に妥当であることを必然的に伴う。

【0011】

工業化された国においては、これらの脂肪酸の平均消費が低量である（200-400mg/日）ため、多数の企業家が、魚油を添加することによって、これらの脂肪酸を強化した状態の食品（パン、マーガリン、マヨネーズ）がどれほど確かなものとなるか、研究し始めている。

【0012】

しかしながら、食品または化粧品組成物に、これら長鎖の脂肪酸を導入することは、これらの脂肪酸の、水への不溶性、望まぬ臭気、及び安定性の欠如のために困難となっている。

【0013】

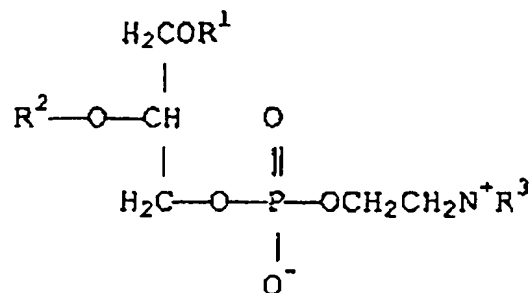
実際、後者は、熱及び光に感受性である。これらは不安定であり、容易に酸化される。

【0014】

【従来の技術】

これらの困難性を解消するために、文献FR-A-2547829[1]は、不飽和脂肪酸と下式に相当する安定化有機化合物との複合物を含む安定な組成物を提供している。

【化4】



式中、 R^1 及び R^2 は、脂肪酸残基を、一方で R^3 は、 H_3 または $(CH_3)_3$ をそれぞれ表す。シクロデキストリンもまた、該組成物に添加してよく、前記ポリ不飽和脂肪酸化合物に特異的な不快な臭気及び苦みを強力に低減し、また該組成物を味覚に対して味の良いものとする役割を果たす。

【0015】

文献FR-A-2550445[2]には、ポリ不飽和脂肪酸の包含、例えば、 γ -シクロデキストリンへのEPAの包含が示唆されている。この目的のためには、双方の化合物をスラリーとして少量の水の存在下において混合し、結果として、包含化合物 γ -シクロデキストリン-EPAを含有する粉末が得られる。

【0016】

文献FR-A-0470450[3]にもまた、 γ -シクロデキストリン及びEPAまたはDHAを含む油性物質を含む生成物を、溶液からの沈殿によって得ることが記載されている。

【0017】

【発明が解決しようとする課題】

これらいずれの技術も、全ての製薬、食品、または化粧品組成物への導入には適当でない、固形生成物を生じるという欠点を有する。

【0018】

【課題を解決するための手段】

本発明は、特に、ポリ不飽和脂肪酸の群及びその誘導体（塩、エステル、及びトリグリセリド）に属する、少なくとも一の油性物質を溶解状態で含む水性溶液の形態の製剤を目指すものであり、これらはこうした導入に好適なものである。

【0019】

また、本発明は、ポリ不飽和脂肪酸及び塩、ポリ不飽和脂肪酸のエステル及びトリグリセリドから選択される、少なくとも一の油性物質を含む水性溶液であって、前記物質が、 γ -シクロデキストリン中の包含複合体として存在する、水性溶液を目指すものである。

【0020】

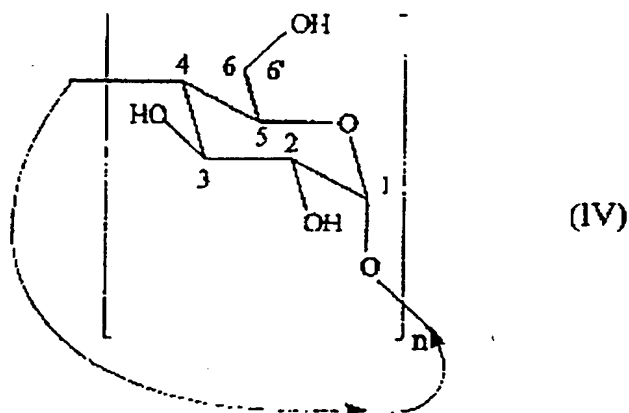
念のため、天然のシクロデキストリンは、 α -1, 4において結合した、D-グ

ルコピラノシル単位を含む環状オリゴ糖である。 γ -シクロデキストリンは、8のD-グルコピラノシル単位を含む、天然のシクロデキストリンである。

【0021】

これは、下式に相当し、 $n=8$ である。

【化5】



【0022】

本発明において使用される油性物質は、雑多な起源の様々なタイプのものであって良く、これらは例えば魚または植物から誘導されてもよい。

【0023】

前述のポリ不飽和脂肪酸AA、EPA、及びDHAが、特にトリグリセリドとして有利に使用される。一または数種のこれらの酸と、他の飽和または不飽和脂肪酸との混合物、例えば、魚油を使用してもよい。

【0024】

この場合は、前記溶液は数種の油性物質を含み、後者は魚油を含む。

魚油は、特に鰵油または鯖油である。こうした油は、1乃至6のエチレン性不飽和を有する不飽和脂肪酸、並びにエチレン性不飽和のない脂肪酸を含むものである。

【0025】

本発明の目的はまた、ポリ不飽和脂肪酸及び塩、ポリ不飽和脂肪酸のエステル及びトリグリセリドから選択される、少なくとも一の油性物質を含むような水性

溶液を調製する方法である。

【0026】

本発明によれば、 γ -シクロデキストリンは、これらの物質を可溶化するために使用され、該方法には以下の工程が含まれる。

- a) γ -シクロデキストリンを水に溶解させる工程、
- b) a) で得た前記溶液に、可溶化させようとする油性物質を添加する工程、及び、
- c) 溶解した複合体をも含む上澄み液から、 γ -シクロデキストリンと油性物質との沈殿複合体を分離する工程。

【0027】

こうして、油性物質の水性溶液を直接得ることができる。

【0028】

沈殿複合物はまた、回収し、乾燥させ、その後水性溶液に戻しても良い。また、上澄み液中に得られた複合物を、回収し、乾燥させ、その後水性溶液に戻しても良い。

【0029】

また、該方法は、回収工程及び、工程 c) において得られた少なくとも一の複合物の乾燥工程、次いで水性溶液に前記の乾燥させた複合物を戻すことを更に含んでも良い。

【0030】

【発明の実施の形態】

上述の方法を実施するために、まず始めに、溶液の飽和に達する量の γ -シクロデキストリン、すなわち 230 g/l を使用することにより、 γ -シクロデキストリンを攪拌しつつ水に溶解させる。

【0031】

下記の工程 b) において、油性物質を、等モル複合物を形成するために必要な γ -シクロデキストリンの量に対してやや過剰な量に相当するような量で、添加する。これらをさらに、攪拌する。

【0032】

工程 c) において、沈殿の上澄み液を、例えば遠心分離によって分離させる。
過剰な油性物質を用いて操作した場合、この過剰量を、遠心分離による分離を行う前、まず最初に除去する。

【0033】

得られた複合物を、次いで乾燥させる場合、後者は、凍結乾燥または、ゼオライトを使用する脱水処理または「ゼオドレーション」によって行っても良い。

【0034】

以下の問題は、 γ -シクロデキストリン中への上述の油性物質の包含によって解消される。

- ・ポリ不飽和脂肪酸の重合化、
- ・シスまたはトランス二重結合の転移、及び、
- ・過酸化。

【0035】

本発明により、 γ -シクロデキストリンにポリ不飽和脂肪酸またはそのトリグリセリド、塩及び／またはエステルを包含させることによって、その酸化能及びその不安定性に関連する問題を抑制し、強力に低減することにより、脂肪酸を含有する水性製剤が得られる。

【0036】

こうした水性製剤は、食品組成物及び化粧品組成物に、これらのポリ不飽和脂肪酸及び／またはそのトリグリセリド、塩及びエステルを含ませるために使用することができる。

【0037】

また、本発明はさらに、ポリ不飽和脂肪酸及び塩、ポリ不飽和脂肪酸のエステル及びトリグリセリドから選択される、少なくとも一の油性物質を含む水性溶液を含む、製薬、食品、または化粧品組成物を旨とするものであるが、ここで前記物質は、 γ -シクロデキストリン中の包含複合体として存在する。

【0038】

本発明は、以下の、詳説のために与えられる詳細な説明及び非限定的実施例を読むにしたがって、また添付の図面を参照すると、よりよく理解されるであろう

。

【0039】

【実施例】

以下の実施例は、 γ -シクロデキストリンを用いた魚油の可溶化を示す。

容器中に、9.9931gの γ -シクロデキストリン及び87mlの水を投入して、 γ -シクロデキストリン114.86g/lの溶液を得たが、これは実質的に γ -シクロデキストリンの最大溶解度(200g/l)の半分に相当する。該混合物を、 γ -シクロデキストリンが完全に溶解するまで(数分間で達成)、300rpmで回転するプラットフォーム上で攪拌した。

【0040】

次いで、10mlの未精製魚油(リファレンス S030、少なくとも30%の ω -3酸含有)を添加し、一定の攪拌を、回転プラットフォーム上、300rpmにて、24時間継続した。白色の沈殿物が生成して前記容器の底部に静止し、中間の乳白色水性相及び表面に油性懸濁液が観察された。油性懸濁液を除去し、沈殿物の水相を1,000rpm、15分間の遠心分離によって分離し、これを室温にて二度繰り返した。上澄み液(水相)及び沈殿物を、液体窒素中で凍結させた後、別々に凍結乾燥させた。

【0041】

凍結乾燥させた生成物を、重化ピリジン中に、298Kにて分散させた後、BRUKER DRX 500 スペクトロメーターを500.13MHzにて使用し、プロトン核磁気共鳴(^1H -NMR)によって試験した。

【0042】

図1は、前記沈殿物の ^1H 核磁気共鳴スペクトルを示す。このスペクトルを γ -シクロデキストリン単独のものと比較することにより、疑う余地なく魚油由来のトリグリセリドに相当するシグナルの存在(図中、TGLとして表示)が示された。

【0043】

上澄み液を用いて得られた ^1H -NMRスペクトルは、図1のものと同一であった。

上澄み液中に含まれるトリグリセリドの量は、十分に多量であり、沈殿物に含まれる量はいっそう顕著であった。

【0044】

次いで、凍結乾燥複合物の可溶化を、これらを水溶液中に戻すことにより試験した。この目的のためには、0.0846gの凍結乾燥複合物を溶解させるために必要な量の水を添加した。後者は、47.08mlであり、これにより複合物濃度が1.79g/lである乳白色溶液が生じた。

【0045】

β -シクロデキストリンの場合には、同様の条件で生成した複合物は、三分の一の溶解度(0.65g/l)を有することが明記される。

【0046】

このことは、添加した複合物の水性溶液の量を、非常に低い値に限定しても良いことから、食品または化粧品組成物における使用のために非常に興味深い。

【0047】

上澄み液の複合物と沈殿物の複合物とが、いずれも γ -シクロデキストリン中のトリグリセリドの包含複合物であるのかどうか、ここでチェックした。

【0048】

この目的のためには、上澄み液から得られた凍結乾燥複合物及び沈殿物から得られた凍結乾燥複合物を、最小体積のジメチルホルムアミド(DMF)に溶解させたが、これにより、その含まれる双方の種から分離させることによって、前記複合物は変性された。1gの複合物の塊を取り出した後、全体を溶解させるために必要なDMFの体積は4mlであった。約60mlのエーテルを、その含まれるトリグリセリドが可溶性となるように、各サンプルに添加したが、シクロデキストリンは可溶性とはならず即座に沈殿した。

【0049】

沈殿した γ -シクロデキストリンのトリグリセリドを含有する有機相を、適切に単離するために、室温にて1,000rpmで10分間の遠心分離を行った。回収された液体部分を、デカンテーション漏斗に移した。これを、連続して4回水で洗浄して、有機相中に残留した可能性のある少量の γ -シクロデキストリンを

抽出した。この相を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、フラスコを閉じた。約1時間後、サンプルを、水アスピレーターによって提供される真空中において、焼結物質を用いて濾過し、その後抽出有機溶媒（エーテル）を、回転エバポレーターを用いて除去した。

【0050】

γ -シクロデキストリン中に包含されたトリグリセリドのフラクションを、こうして回収した。得られた流体は、油性の様相を呈していた。回収されたトリグリセリドの質量は、上澄み液から誘導された複合物1gについて0.1178g、及び沈殿物から誘導された複合物1gについて0.2164gであった。

【0051】

サンプルを、ガスクロマトグラフィーによる分析（これにより特徴的な脂肪酸プロファイルが得られた）に先立ち、空気中でのいかなる変質も避けるためにアルゴン雰囲気下で貯蔵した。

【0052】

得られた結果は、識別した脂肪酸のパーセンテージとして表し、以下の表にまとめた。

【0053】

【表1】

Table 1

脂肪酸	上澄み液からの オイル	沈降物からの オイル
12:0	0.2	0.2
14:0	8.7	8.7
14:1	0.3	0.3
15:0	0.5	0.5
16:0	18.0	17.6
16:1 n-9	0.2	0.3
16:1 n-7	9.8	9.9
17:0 iso	0.4	0.4
17:0	0.4	0.5
18:0	3.8	3.7
18:1 n-9	11.4	11.4
18:1 n-7	3.2	3.2
18:2 n-6	1.5	1.5
19:0	0.4	0.4
18:3 n-6	0.3	0.3
18:3 n-3	0.6	0.6
18:4 n-3	2.2	2.2
20:1 n-9	0.8	0.8
20:4 n-6 (AA)	1.1	1.1
22:0	0.9	0.9
20:5 n-3 EPA	21.1	20.9
22:4 n-3	0.8	0.8
24:0	0.4	0.4
22:5 n-3	2.6	2.6
22:6 n-3 (DHA)	10.6	10.8
飽和酸合計	33.7	33.3
モノ-不飽和	25.7	25.9
ポリ-不飽和	40.8	40.8

【0054】

この表では、脂肪酸はその炭素原子数によって、次いで鎖中の第一の不飽和の

位置からのエチレン性不飽和の数によって認識されている。したがって、EPAは20:n-3に相当する。

【0055】

表から得られた結果により、上澄み液由来のオイルが、沈殿物由来のオイルと同一の脂肪酸組成を有することが示される。これは、実際に、上澄み液中に溶解状態でいくつかの複合物が見いだされることの証拠である。

【0056】

(参考文献)

[1]: FR-A-2547829

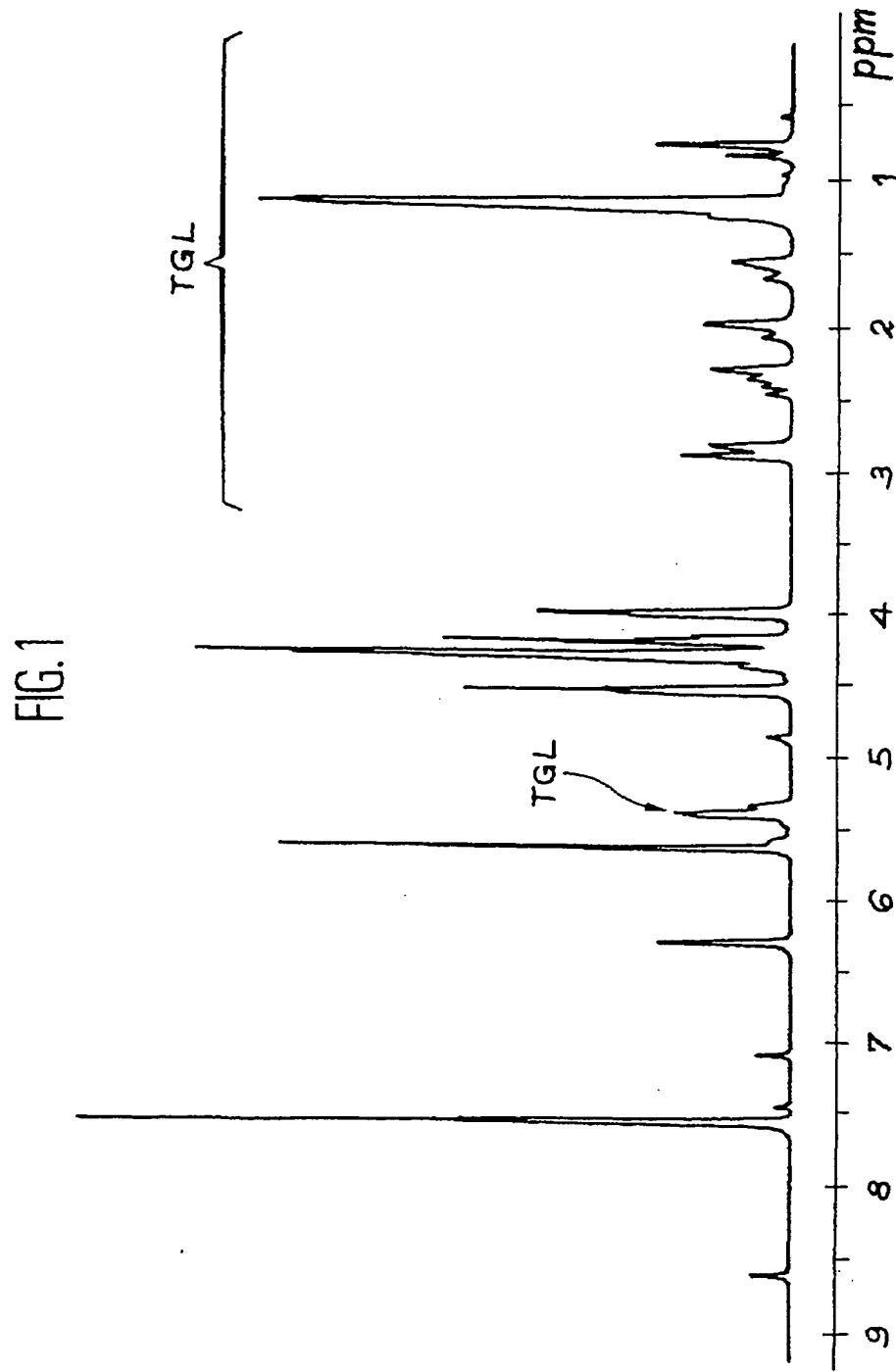
[2]: FR-A-2550445

[3]: FR-A-0470452

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、実施例において沈殿した γ -シクロデキストリン-魚油複合物について、プロトン核磁気共鳴によって得られたスペクトルである。

【図1】



【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成13年3月10日(2001. 3. 10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリ不飽和脂肪酸及び塩、ポリ不飽和脂肪酸のエステル及びトリグリセリドから選択される、少なくとも一の油性物質を含む水性溶液であって、前記物質が、 γ -シクロデキストリン中の包含複合体の形態である、水性溶液。

【請求項2】 前記油性物質が、アラキドン酸(AA)、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、及びこれらのトリグリセリドから選択される、請求項1に記載の水性溶液。

【請求項3】 数種類の油性物質を含み、前記物質が魚油を含む、請求項1に記載の水性溶液。

【請求項4】 a) γ -シクロデキストリンを水に溶解させる工程、
b) a) で得た前記溶液に、可溶化させようとする油性物質を添加する工程、及び、
c) 上澄み液から、 γ -シクロデキストリンと油性物質との沈降複合体を分離する工程、
d) γ -シクロデキストリン中の油性物質の包含複合体の水性溶液である上澄み液を、回収する工程、
を含む請求項1に記載の水性溶液の調製方法。

【請求項5】 工程c)において得られた複合体の少なくとも一を乾燥させる工程、次いで、前記乾燥複合体を水性溶液に戻す工程を更に含む、請求項4に記載の方法。

【請求項6】 請求項1乃至3のいずれか一項に記載の水性溶液を含む食

品組成物。

【請求項 7】 請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の水性溶液を含む化粧品組成物。

【請求項 8】 請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の水性溶液を含む製薬組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/FR 00/00560		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C08B37/16 A23L1/29 A61K7/00 A61K31/20 A61K47/40		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C08B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 470 452 A (STAROIL LIMITED) 12 February 1992 (1992-02-12) cited in the application claims: example 7 ---	1-4, 6, 8
A	FR 2 550 445 A (KABUSHIKI KAISHA HAYASHIBARA SEIBUTSU KAGAKU KENKYUJO) 15 February 1985 (1985-02-15) cited in the application abstract page 2, line 6 -page 3, line 3; claims --- -/-	1-4, 6, 8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 June 2000		Date of mailing of the international search report 21/06/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 opont, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Mazet, J-F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00560

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 20, 15 May 1995 (1995-05-15) Columbus, Ohio, US; abstract no. 248302, "Preparation of polyenoic acid inclusion compounds with improved solubility and bioavailability" XP002122498 abstract & JP 07 025816 A (MATSUDA YOSHIHISA) 27 January 1995 (1995-01-27) ----	1,2,12
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 3, 18 July 1994 (1994-07-18) Columbus, Ohio, US; abstract no. 30536, "Water-soluble inclusion complexes of fatty acids or their alkali metal salts with methylated cyclodextrins" XP002122499 abstract & HU 63 447 A (CYCLOLAB KFT) 3 August 1993 (1993-08-03) ----	1,2
A	GB 2 104 907 A (KUREHA KAGAKU KOGYO KK) 16 March 1983 (1983-03-16) abstract: example 2 ----	1-3,6,8
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 007, no. 083 (C-160), 6 April 1983 (1983-04-06) & JP 58 013541 A (KUREHA KAGAKU KOGYO KK), 26 January 1983 (1983-01-26) abstract ----	
A	DATABASE WPI Week 198416 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1984-097033 XP002122500 "Stabilization of fish oil - by reacting with dextrin or cyclodextrin and encapsulating prod." & JP 59 041395 A (TAIYO FISHERY CO LTD & TAMOGAN LTD), 7 March 1984 (1984-03-07) abstract -----	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 00/00560

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 470452 A	12-02-1992	IT 1243192 B	24-05-1994
		AT 128988 T	15-10-1995
		CA 2047884 A	10-02-1992
		DE 69113713 D	16-11-1995
		DE 69113713 T	21-03-1996
		ES 2079526 T	16-01-1996
		JP 7002662 A	06-01-1995
		NO 305034 B	22-03-1999
		PT 98606 A,B	30-06-1992
		US 5189149 A	23-02-1993
FR 2550445 A	15-02-1985	JP 60034156 A	21-02-1985
		GB 2146650 A,B	24-04-1985
		US 4831022 A	16-05-1989
		US 4775749 A	04-10-1988
		US 4777162 A	11-10-1988
JP 7025816 A	27-01-1995	NONE	
HU 63447 A		NONE	
GB 2104907 A	16-03-1983	JP 58013541 A	26-01-1983
		DE 3226232 A	03-02-1983
		US 4438106 A	20-03-1984
JP 58013541 A	26-01-1983	DE 3226232 A	03-02-1983
		GB 2104907 A	16-03-1983
		US 4438106 A	20-03-1984
JP 59041395 A	07-03-1984	JP 1599916 C	31-01-1991
		JP 2027394 B	15-06-1990

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	タームコード (参考)
A 6 1 K	31/232	A 6 1 K	31/232
	47/40		47/40
A 6 1 P	7/02	A 6 1 P	7/02
(72) 発明者	ブリュノ・ペルリ		
	フランス・F-78320・ラ・ヴリエール・		
	リュ・オーギュストウ・ベルナル・7		
(72) 発明者	ジャン・ピエール・ダルビエズ		
	フランス・F-91190・ジフ・スュール・		
	イヴェット・アレ・ドウ・ラ・マール・ル		
	ワソー・40		
(72) 発明者	キッターリー・ミション		
	フランス・F-91400・オルセー・リュ・		
	レオン・クロ・50		
(72) 発明者	ベアトリス・ルソー		
	フランス・F-50120・エケールドレヴィ		
	ユ・リュ・ドウ・レルベレ・4		
(72) 発明者	パスカル・バリエール		
	フランス・F-50110・トゥール・ラ・ヴ		
	イル・リュ・ブールヴィル・82		
F ターム (参考)	4B018 MD10 MD11 MD12 MD17		
	4C076 AA12 BB01 CC11 CC14 CC47		
	EE39E FF15 GG46		
	4C083 AC251 AD251 DD27 EE01		
	FF01		
	4C206 AA01 AA02 DA05 DB09 DB47		
	DB48 MA02 MA05 MA37 MA72		
	NA02 ZA36 ZA54		